

Co nowego w farmakoterapii hipotensyjnej w 2009 roku? Sprawozdanie z 24. Dorocznego Spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (San Francisco, CA, USA, 6–9 maja 2009 roku)

What is new in the hypertension pharmacotherapy in 2009? Report from the 24th Annual Scientific Meeting of the American Hypertension Society (San Francisco, May, 6th–9th, 2009)

Sprawozdania dotyczące kolejnych dorocznych kongresów *American Society of Hypertension* (ASH), które ukazują się na łamach polskich pism hipertensjologicznych i kardiologicznych, z reguły dotyczą ważnych sesji plenarnych czy prezentacji poglądów, co mija się, zdaniem autora niniejszego raportu, z celem. W dobie Internetu sesje te, jak i treści najważniejszych debat, stają się wkrótce dostępne, a ich podsumowania, a nawet gotowe zestawy przezroczy są do dyspozycji internautów niezależnie od tego, czy uczestniczą w kongresie, czy nie.

O wiele bardziej sensowne wydaje się zatem przedstawienie sprawozdania z prezentowanych prac oryginalnych i posterów dostępnych tylko osobom uczestniczącym w danym kongresie, co chciałbym zaproponować Czytelnikom *Nadciśnienia Tętniczego*.

W moim prywatnym, subiektywnym wyborze najbardziej interesujących doniesień oryginalnych przedstawię 15 prac prezentowanych w San Francisco, które z różnych przyczyn warto są, moim zdaniem, szerszego zacytowania.

„Bohaterem” wśród nowych zaprezentowanych leków był naprokscinod. Ten preparat — nie tyle hipotensyjny, co zapobiegający wzrostom ciśnienia tętniczego — łączy w sobie cechy substancji przeciwzapalnej z klasy koksylów (selektywny inhibitor cyklooksygenazy) z właściwościami donoru tlenu azotu. Substancja taka działa przeciwzapalnie, łagodnie obniża ciśnienie tętnicze (działanie odwrotne do klasycznych niesteroidowych leków przeciwzapalnych), a przede wszystkim pozbawiona jest teoretycznie niekorzystnego wpływu klasycznych koksylów na układ sercowo-naczyniowy. Lek ten opracowany w celu zastosowania w zapaleniu stawów przeszedł pomyślne badania kliniczne w grupie 918 pacjentów ze zwyrodnieniem stawu kolanowego (White W.B. i wsp., *J. Clin. Hypertens.* 2009; 11 [4; supl. A]: A5). Pośród nowych leków hipotensyjnych wiele miejsca poświęcono też aliskirenowi — pierwszemu komercyjnie dostępnemu inhibitorowi reniny, którego podawanie okazało się równie skuteczne hipotensyjnie co inhibitor ACE (ramipril), ale prawdopodobnie ma nad nim jedną istotną przewagę. Aliskiren wykazuje silne działanie hipotensyjne, niezależnie od aktywności reninowej osocza, która — odwrotnie — wydaje się determinować skuteczność terapeutyczną innych leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (Andersen K. i wsp.,

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–904 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl



Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428–5851

op. cit., A20–A21). Doświadczenia grupy prof. Karla Andersena nie pozostawiają w tej kwestii wielu wątpliwości. Połączenie aliskirenu z hydrochlorotiazylem okazało się o wiele bardziej skuteczne hipotensyjnie niż połączenie ramiprilu z hydrochlorotiazylem u starszych osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (Duprez D.A. i wsp., op. cit., A25).

Firma Cytokinetics® przedstawiła pierwsze dane eksperymentalne dotyczące doustnych preparatów nowej klasy leków hipotensyjnych — bezpośrednich inhibitorów miozyny w mięśniówce gładkiej naczyń. Eksperymentalny lek tej grupy CK-2018509 wywołuje silny efekt wazodylatacyjny poprzez bezpośrednie działanie na wewnątrzkomórkową miozynę (Qian X. i wsp., op. cit., A37).

Kolejną nową grupą leków wzbudzających zainteresowanie są agoniści receptora angiotensynowego AT2. Jeden z nich — CGP42112A w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazywał skuteczność hipotensyjną i korzystny wpływ na gospodarkę sodową (Ali Q., Hussain T., op. cit., A99–A100).

Wiele uwagi poświęca się optymalnemu wyborowi leków w obrębie klasy terapeutycznej. Klinicyści niemieccy przedstawili badania dowodzące, że nebiwolol — ale nie metoprolol — istotnie obniża współczynnik sztywności komórek śródbłonna, a jego korzystne efekty można zablokować jedynie poprzez podawanie inhibitorów syntetazy tlenu azotu. Interesujący jest fakt, że działania tlenu azotu generowanego przy podawaniu nebiwololu są częściowo mediowane poprzez receptor estrogenowy. To bardzo zaskakujące cechy tego nowoczesnego, kardioselektywnego beta-adrenolityka (Hillebrand U. i wsp., op. cit., A11).

Z innych, interesujących badań podstawowych warto wymienić te, w których dowodzono, że łączne podawanie telmisartanu i fosinoprilu zwiększa ekspresję enzymu ACE2 w mięśniu sercowym szczura, zmniejszając procesy jego apoptozy. Połączenie obu leków nie działa w tym względzie lepiej niż każdy lek z osobna, chociaż to interesujące działanie wydaje się nieco bardziej wyrażone przy podawaniu telmisartanu niż fosinoprilu (Chen M. i wsp., op. cit., A16–A17). Połączenie telmisartan/amlodipina działało też korzystniej na mikroalbuminurię w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą od połączenia losartanu/amlodipina, pomimo identycznego wpływu hipotensyjnego w obserwacji rocznej (Fogari R. i wsp., op. cit., A106).

Najwięcej doniesień oryginalnych dotyczyło jednak niewątpliwie preparatów złożonych, a zwłaszcza kombinacji leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron z antagonistami wapnia. Krytykowane są jednocześnie tradycyjne połączenia: lek

hamujący układ renina–angiotensyna–aldosteron plus diuretyk. Wiele prezentowanych badań wykazywało przewagę pierwszego modelu terapii złożonej nad modelem drugim. Grupa hiszpańska w badaniu prospektywnym wykazywała, że połączenie enalaprilu z lerkanidipiną jest istotnie lepsze pod względem skuteczności niż lerkanidipiny z hydrochlorotiazylem (Cabrera Sole R.M. i wsp., op. cit., A23). Grupa amerykańsko-argentyńsko-brazylijsko-południowoafrykańska przedstawiła wyniki prospektywnego badania, w którym połączenie telmisartanu 80 mg i amlodipiny 10 mg powodowało obniżanie ciśnienia tętniczego skurczowego/rozkurczowego średnio o 23/15 mm Hg w grupie otyłych osób ze źle kontrolowaną cukrzycą i towarzyszącą otyłością (Littlejohn T. i wsp., op. cit., A6). Można się zapewne spodziewać opracowania takiej formy terapii złożonej w najbliższym czasie. Grupa włoska, oceniając wpływ trzech schematów hipotensyjnych na zdolności poznawcze, pamięć krótkotrwałą i zdolności wizualizacyjno-przestrzenne, odnotowała szczególne polepszenie wyników testów oceniających te zmienne w przebiegu terapii preparatem Exforge® (walsartan/amlodipina). Były one znacząco lepsze od rezultatów uzyskiwanych w trakcie monoterapii amlodipiną lub walsartanem (Fogari R. i wsp., op. cit., A26). Terapia taka wydaje się również szczególnie cenna u osób leczonych nieskutecznie każdym dowolnym sartanem w monoterapii (Izzo J.L. i wsp. op. cit., A31–A32). Dane zaprezentowane z kolei przez Richarda H. Chapmana wskazywały, że wchodzący na rynek amerykański preparat złożony Caduet® (amlodipina/atorwastatyna) wiąże się z większą skłonnością do przestrzegania zaleceń hipotensyjnych i hipolipemizujących niż stosowanie osobno: leku przeciwnadciśnieniowego i leku obniżającego stężenie cholesterolu. Średnio po 6 miesiącach od wdrożenia terapii preparatem złożonym, przyjmowało go jeszcze 57% Amerykanów, podczas gdy przy przepisaniu osobno amlodipiny i atorwastatyny, terapię taką kontynuowało po pół roku 21% osób obserwowanych poprzez system raportowania wykupywania recept (Chapman R.H. i wsp., op. cit., A63).

Interesujące doniesienie przedstawili hipertensjologowie koreańscy, którzy analizowali działania niepożądane diuretyków — składników wielolekowej terapii hipotensyjnej — w grupie 648 pacjentów obserwowanych przez ponad rok. Interesujący jest fakt, że niedocenianym działaniem niepożądanym w tej grupie okazały się zaburzenia elektrolitowe: zmniejszenie osoczowej natremii i chloremii. Stosowanie diuretyków nie wiązało się z hipokaliemią, bowiem wydaje się, że w dzisiejszych modelach terapii hipotensyjnej

tensyjnej, kaliemia jest w istotnym stopniu korygowana przez przyjmowane inhibitory ACE i sartany (Kil Kim S. i wsp., op. cit., A33).

Nie zapomniano też o analizie starych, dawniej ogłoszonych badań, które kryją w sobie często wiele niedocenionych i nieprzeanalizowanych należycie informacji. Grupa bostońska analizowała ponownie wyniki olbrzymiego — obejmującego 10 001 osobę — badania TNT (*Treating to New Targets*) — klasycznej próby klinicznej wykonanej w populacji osób ze stabilną chorobą wieńcową, randomizowanych do grup otrzymujących 80 mg lub 10 mg atorwastatyny dziennie. Tym razem przeanalizowano występowanie

nie pierwszorzędownego punktu końcowego tego badania (zgon wieńcowy/zawał serca niezakończony zgonem/skutecznie zreanimowane zatrzymanie krążenia/udar mózgu) w zależności od raportowanego ciśnienia tętniczego. Uzyskany wykres — adiustowany lub nieadiustowany o inne czynniki ryzyka — miał kształt typowej krzywej J, z optymalnym ciśnieniem tętniczym wynoszącym 139,9/79,2 mm Hg. Ten ważny wynik wskazuje, że obecnie rekomendowane wartości docelowego ciśnienia tętniczego dla osób z chorobą wieńcową (< 130/80 mm Hg) mogą być zbyt niskie w zakresie ciśnienia skurczowego (Bangalore S. i wsp., op. cit., A88).